

REC'D 15 NOV 2000

WIPO

PCT

PCT/JP00/06506

26.10.00

日本国特許

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

庁 5700/6506

10/088821

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月24日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第270459号

出願人

Applicant(s):

小野薬品工業株式会社

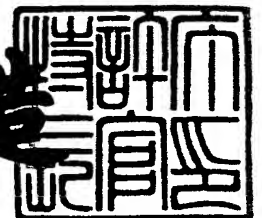
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 8月18日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3065979

【書類名】 特許願
 【整理番号】 ONP3103
 【提出日】 平成11年 9月24日
 【あて先】 特許庁長官 近藤 隆彦殿
 【国際特許分類】 C07C259/06

C07C 33/22

A61K 31/045

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 - 1 - 1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 金野 美登志

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 - 1 - 1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 坂木 克人

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 - 1 - 1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 仲 正夫

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井 3 - 1 - 1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内

【氏名】 小西 幹夫

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府富田林市中野町 3 丁目 5 番 3 1 号

【氏名】 岸本 忠三

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 上野 利雄

【代理人】

【識別番号】 100081086

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ
ル 7 階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 大家 邦久

【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】

【識別番号】 100088719

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビ
ル 7 階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 千葉 博史

【電話番号】 03(3669)7714

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 043731

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9710265

【ブルーフの要否】 要

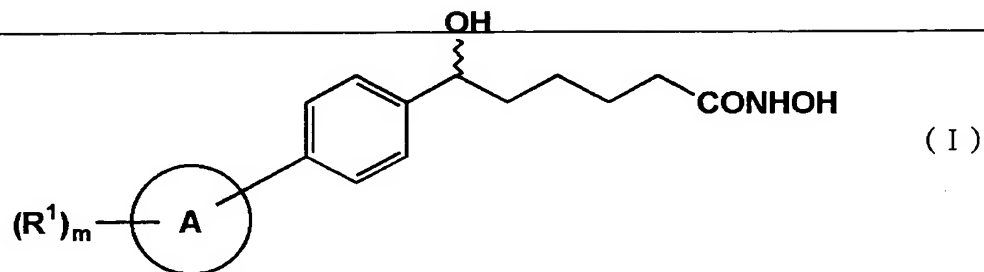
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ヒドロキサム酸誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



【式中、 R^1 は

(a) C 1 ~ 8 アルキル基、

(b) C 2 ~ 8 アルケニル基、

(c) C 2 ~ 8 アルキニル基、

(d) ハロゲン原子、

(e) ニトロ基、

(f) ニトリル基、

(g) トリフルオロメチル基、

(h) トリフルオロメトキシ基、

(i) $-OR^2$ 基、

(j) $-SR^2$ 基、

(k) $-NR^3R^4$ 基、

(l) $-COR^5$ 基、

(m) ケト基、

(n) Cyc 1 基、または

(o) $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-COR^5$ 基または Cyc 1 基に

よって置換された C 1 ~ 8 アルキル基を表わし、

R^2 は水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、または C 2 ~ 9 アシル基を表わし、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、または C 2

～9 アシル基を表わし、

R^5 は水酸基、C 1～8 アルキル基、C 1～8 アルコキシ基、または $-NR^6R^7$ 基を表わし、

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素原子、またはC 1～8 アルキル基を表わし、

C y c lはC 3～7の単環式炭素環または1～4個の窒素原子、1個の酸素原子

および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式ヘテロ環を表わし、

mは0または1～5の整数を表わし、

環AはC 3～15の単環、二環、三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わす。]

で示されるヒドロキサム酸誘導体またはそれらの非毒性塩。

【発明の詳細な説明】

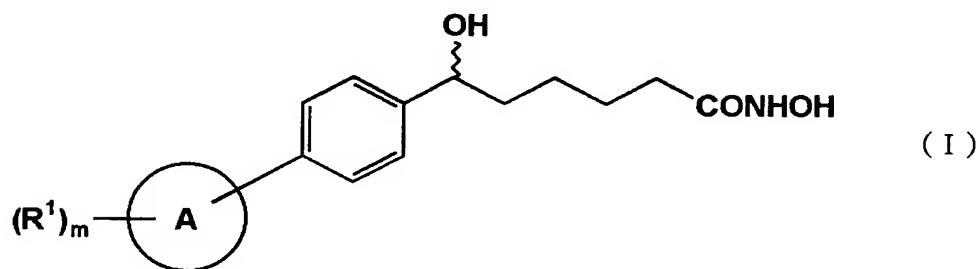
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、

1) 一般式 (I)

【化2】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示されるヒドロキサム酸誘導体およびそれらの非毒性塩、

2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0002】

【発明の背景】

サイトカインは生体防御機構の中で重要な役割を果たす多機能性因子であり、種々の生命現象に深く関わっている。しかし疾患においても、その過剰産生あるいはそれに対する過剰反応が原因と考えられる例が多く存在する。

【0003】

IL-6は、T細胞、B細胞、マクロファージ、腎メサンギウム細胞、線維芽細胞など種々の細胞より産生されるサイトカインであり、B細胞の抗体産生細胞への分化誘導、T細胞の活性化、血小板増加誘導、肝細胞からの急性期蛋白質の産生誘導など様々な生理作用が知られている。しかし、種々の炎症、自己免疫、および腫瘍性疾患において、異常なIL-6の産生が観察され、これらの疾患の病原においてある役割を果たすことが示唆されている。またIL-6を強制的に発現させたモデル動物を用いた実験において種々の病態が再現され、IL-6産生異常と疾患の関連性がさらに強く示されている (Biochem. J., 265, 621 (1990)、Immunol. Today, 11, 443 (1990)、J. Autoimmun., 5 Suppl A, 123 (1992)、Clin. Immunol. Immunopathol., 62, S60 (1992)参照)。

【0004】

従って、IL-6の産生を阻害することにより、炎症性疾患を代表とする種々の病態に対する改善効果が期待される。本発明はこれらのサイトカインを対象としてその産生を抑制することにより、疾患治療薬となり得る新規な化合物を提供するものである。

【0005】

本発明に係る化合物の臨床応用としては、IL-6の産生異常、あるいはそれに対する過剰反応が病態の成因および増悪に関与すると考えられる疾患を対象とすることができる。IL-6産生阻害剤としては、例えば各種炎症性疾患、敗血症、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、骨粗鬆症、悪液質、乾癬、腎炎、腎細胞癌、カポジ肉腫、慢性関節リウマチ、高ガンマグロブリン血症、キャスルマン病、心房内粘液腫、糖尿病、自己免疫疾患、肝炎、大腸炎、移植片対宿主病、感染症、子宮内膜症の予防および／または治療があげられる (J. Immunol., 145, 4185 (1990)、J. Exp. Med., 172, 1505 (1990)、J. Clin. Invest., 87, 739 (1991)、J. Clin. Invest., 89, 1681 (1992)、EMBO J., 13, 1189 (1994)、Hemato

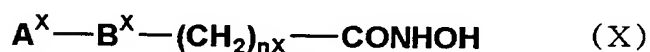
1. Oncol. Clin. North Am., 11, 159 (1997)、Cytokines Cell Mol. Ther., 4(3), 161 (1998)、Folia Med. (Plovdiv), 41(1), 78 (1999)、JPEN J. Parenter Enteral Nutr., 23(5), S20 (1999)、J. Infect. Dis., 180(1), 10 (1999)、Am. J. Obstet. Gynecol., 176(3), 593 (1997)参照。

【0006】

【従来技術】

例えば、特開昭59-46244号明細書には、一般式 (X)

【化3】



[式中、 A^X は $R^X X^X m^X$ (ここで、 R^X はフェニル基、ピロリル基、チエニル基、イミダゾリル基およびチアゾリル基を示し、 X^X はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基およびニトロ基を示し、 m^X は0、1または2を示し、 m^X 個の X^X は同一または異なることができる。)を示し、 B^X は $-CHOH-$ 、 $-CH-$ 、 $-O-$ および $-CO-$ を示し、 n^X は2～10の整数を示す。]

で示されるヒドロキサム酸誘導体が、抗原虫剤として有用であることが開示されている。

【0007】

【発明の目的】

本発明者らは、IL-6産生阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (I) で示されるヒドロキサム酸誘導体またはそれらの非毒性塩が目的を達成することを見出した。

本発明の一般式 (I) で示されるヒドロキサム酸誘導体またはそれらの非毒性塩は、これまで、全く知られていない新規な化合物である。

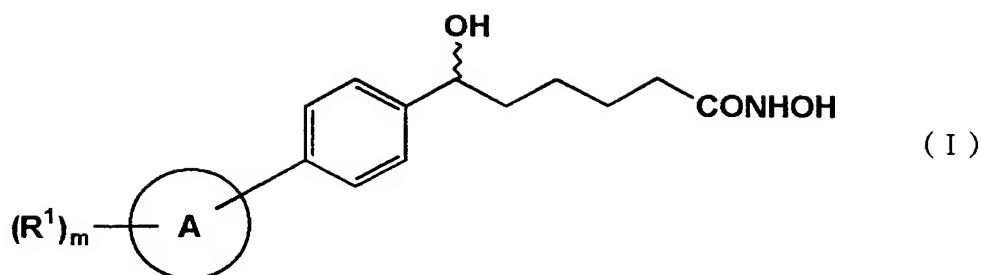
【0008】

【発明の開示】

本発明は、

1) 一般式 (I)

【化 4】



[式中、 R^1 は

(a) C 1～8 アルキル基、

(b) C 2～8 アルケニル基、

(c) C 2～8 アルキニル基、

(d) ハロゲン原子、

(e) ニトロ基、

(f) ニトリル基、

(g) トリフルオロメチル基、

(h) トリフルオロメトキシ基、

(i) $-OR^2$ 基、

(j) $-SR^2$ 基、

(k) $-NR^3R^4$ 基、

(l) $-COR^5$ 基、

(m) ケト基、

(n) Cyc 1 基、または

(o) $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-COR^5$ 基または Cyc 1 基によって置換された C 1～8 アルキル基を表わし、

R^2 は水素原子、C 1～8 アルキル基、または C 2～9 アシル基を表わし、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、C 1～8 アルキル基、または C 2～9 アシル基を表わし、

R^5 は水酸基、C 1～8 アルキル基、C 1～8 アルコキシ基、または $-NR^6R^7$ 基を表わし、

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して水素原子、または C 1～8 アルキル基を表わ

し、

Cyc1はC3～7の単環式炭素環または1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式ヘテロ環を表わし、

mは0または1～5の整数を表わし、

環AはC3～15の単環、二環、三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二

環または三環式ヘテロ環を表わす。]

で示されるヒドロキサム酸誘導体またはそれらの非毒性塩、

2) それらの製造方法、および

3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0009】

一般式(I)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 によって表わされるC1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体である。

【0010】

一般式(I)中、 R^1 によって表わされるC2～8アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体である。

【0011】

一般式(I)中、 R^1 によって表わされるC2～8アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体である。

【0012】

一般式(I)中、 R^1 によって表わされるハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。

【0013】

一般式 (I) 中、 R^1 によって表わされる $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-COR^5$ 基または $Cyc1$ 基によって置換された $C1 \sim 8$ アルキニル基とは、1 個の $-OR^2$ 基、 $-SR^2$ 基、 $-NR^3R^4$ 基、 $-COR^5$ 基または $Cyc1$ 基によって置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体である。

【0014】

一般式 (I) 中、 R^2 、 R^3 および R^4 によって表わされる $C2 \sim 9$ アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル基およびこれらの異性体である。

【0015】

一般式 (I) 中、 R^5 によって表わされる $C1 \sim 8$ アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびこれらの異性体である。

【0016】

一般式 (I) 中、 $Cyc1$ によって表わされる $C3 \sim 7$ の単環式炭素環とは、 $C3 \sim 7$ の単環式芳香族炭素環、その一部が飽和した炭素環およびすべてが飽和した炭素環を意味する。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

【0017】

一般式 (I) 中、 $Cyc1$ によって表わされる 1～4 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む 5～7 員の単環式ヘテロ環とは、1～4 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む 5～7 員の単環式ヘテロアリアルおよびその一部またはすべてが飽和したものを意味する。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン (チオピラン

)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、
 オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサ
 ジアゼピン、チアジアゾール、チアアジン、チアジアジン、チアアゼピン、チア
 ジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリ
 ン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリ
 ジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピペリジ
 ン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロ
 アゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピ
 ン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラ
 ン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン（ジヒド
 ロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロ
 オキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラ
 ヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒ
 ドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサジアゾ
 ール、テトラヒドロオキサアジン、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロ
 オキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール
 、テトラヒドロチアアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアアゼ
 ピン、テトラヒドロチアジアゼピンモルホリン、チオモルホリン環等が挙げられ
 る。

【0018】

一般式 (I) 中、環 A によって表わされる C 3～15 の単環、二環、三環式炭
 素環とは、C 3～15 の単環、二環、三環式芳香族炭素環、その一部が飽和した
 炭素環およびすべてが飽和した炭素環を意味する。例えば、シクロプロパン、シ
 クロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテ
 ン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエ
 ン、シクロヘプタジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズ
 レン、フルオレン、フェナントレイン、アントラセン、アセナフチレン、ピフェ
 ニレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、ジヒドロナフタレン、テ
 トラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、パーヒド

ロフルオレン、パーヒドロフェナントレイン、パーヒドロアントラセン、パーヒドロアセナフチレン、パーヒドロビフェニレン環等が挙げられる。

【0019】

一般式 (I) 中、環 A によって表わされる 1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 5～18 員の単環、二環、三環式ヘテロ環とは、1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～

2 個の硫黄原子を含む 5～18 員の単環、二環、三環式ヘテロアリアルおよびその一部またはすべてが飽和したものを意味する。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフエン、チアイン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアアジン、チアジアジン、チアアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフエン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサジア

ザール、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロ
 オキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾー
 ル、テトラヒドロチアアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアア
 ゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリ
 ン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒド
 ロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン
 、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイ
 ソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒド
 ロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリ
 ン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン
 、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テ
 トラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テ
 トラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テト
 ラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒド
 ロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒド
 ロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾー
 ル、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ベンゾオキ
 サゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチアジアゼピ
 ン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、インドロオキサアゼピン、インドロテ
 トラヒドロオキサゼピン、インドロオキサジアゼピン、インドロテトラヒドロオ
 キサジアゼピン、インドロチアアゼピン、インドロテトラヒドロチアアゼピン、
 インドロチアジアゼピン、インドロテトラヒドロチアジアゼピン、インドロアゼ
 ピン、インドロテトラヒドロアゼピン、インドロジアゼピン、インドロテトラヒ
 ドロジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール
 、イミダゾチアゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パ
 ーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒ
 ドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テト
 ラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベン
 ゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、1, 3 - ジオキサインダン、1, 4

ージオキソテトラヒドロナフタレン環等が挙げられる。

【0020】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【化5】

は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表わし、

【化6】

は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表わし、

【化7】

は α -、 β -またはそれらの混合物であることを表わし、

【化8】

は、 α -配置と β -配置の混合物であることを表わす。

【0021】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l、（+）、（-）体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0022】

【塩】

本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。例えば、一般的な塩、酸付加塩、水和物塩等が挙げられる。

一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換され

る。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

【0023】

一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0024】

また、一般式（I）で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

【0025】

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、環Aとしては、C₃～15の単環、二環、三環式炭素環が好ましい。特に、C₃～7の単環式炭素環が好ましい。より好ましくは、ベンゼンまたはシクロヘキサン環が好ましい。

【0026】

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、R¹としては、C₁～8アルキル基、-OR²基、ハロゲン原子、Cyc₁が好ましい。特に、C₁～8アルキル基、C₁～8アルコキシ基、ハロゲン原子、1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式ヘテロ環が好ましい。より好ましくは、メチル基、メトキシ基、塩素原子、モルホリン環が好ましい。

【 0 0 2 7 】

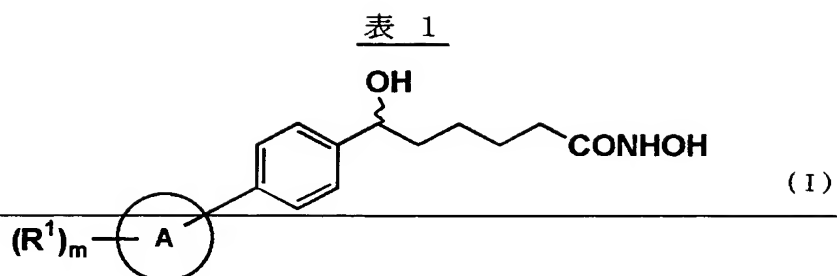
一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、水酸基の立体異性体としては、
(+) 体、 (-) 体またはそれらの混合物が好ましい。特に、 (+) 体または (-) 体が好ましい。より好ましくは、 (+) 体が好ましい。

【 0 0 2 8 】

本発明で用いる一般式 (I) で示される好ましい化合物は、後述する実施例で
製造した化合物および以下の表 1 ~ 2 で示される化合物およびそれらの塩である

【0029】

【表 1】

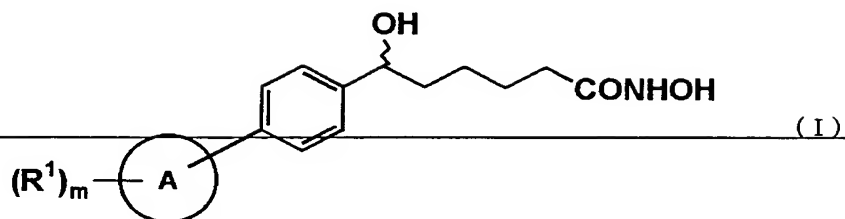


No.	(R ¹) _m —A—	No.	(R ¹) _m —A—
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9			
10			

【0030】

【表 2】

表 2



No.	(R¹) _m -A-	No.	(R¹) _m -A-
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

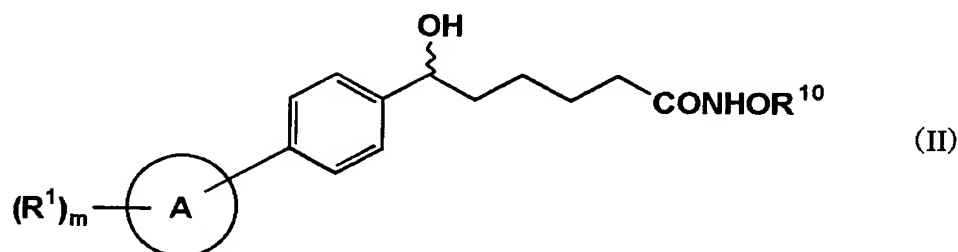
【 0 0 3 1 】

【本発明化合物の製造方法】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造することができる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、一般式 (II)

【化 9】



(式中、 R^{10} はヒドロキサム酸の保護基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【 0 0 3 2 】

このヒドロキサム酸の脱保護反応は公知であり、例えば

- 1) 酸性条件下での脱保護反応、
- 2) アルカリ条件下での脱保護反応、
- 3) 加水素分解を用いる脱保護反応等が挙げられる。

【 0 0 3 3 】

これらの方法を具体的に説明すると、

1) 酸性条件下での脱保護反応は公知であり、例えば有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機酸 (酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等)、または無機酸 (塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (臭化水素酢酸等) 中、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

2) アルカリ条件下での脱保護反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸

化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて 0～40℃の温度で行なわれる。

3) 加水素分解を用いる脱保護方法は公知であり、例えば不活性溶媒〔エーテル系（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等〕中、水素化触媒（例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、ニッケル、ラネーニッケル、塩化ルテニウム等）の存在下、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等）または有機酸（例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸、シユウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等）の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。酸を用いる場合には、その塩を用いてもよい。

【0034】

本発明においてヒドロキサム酸の脱保護反応とは、当業者には容易に理解できる一般的な脱保護反応、例えば酸条件下における脱保護反応、アルカリ条件下における脱保護反応、加水素分解による脱保護反応を意味し、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

【0035】

当業者には容易に理解できることであるが、ヒドロキサム酸の保護基としては t-ブチル基、 $-C(CH_3)_2-OCH_3$ およびベンジル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば T. W. Greeneら, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 に記載されたものが用いられる。

【0036】

一般式 (II) で示される化合物は、それ自体公知であるか、以下の反応工程式

あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

【 0 0 3 7 】

反応工程式 1 中、

X はハロゲン原子を表わし、

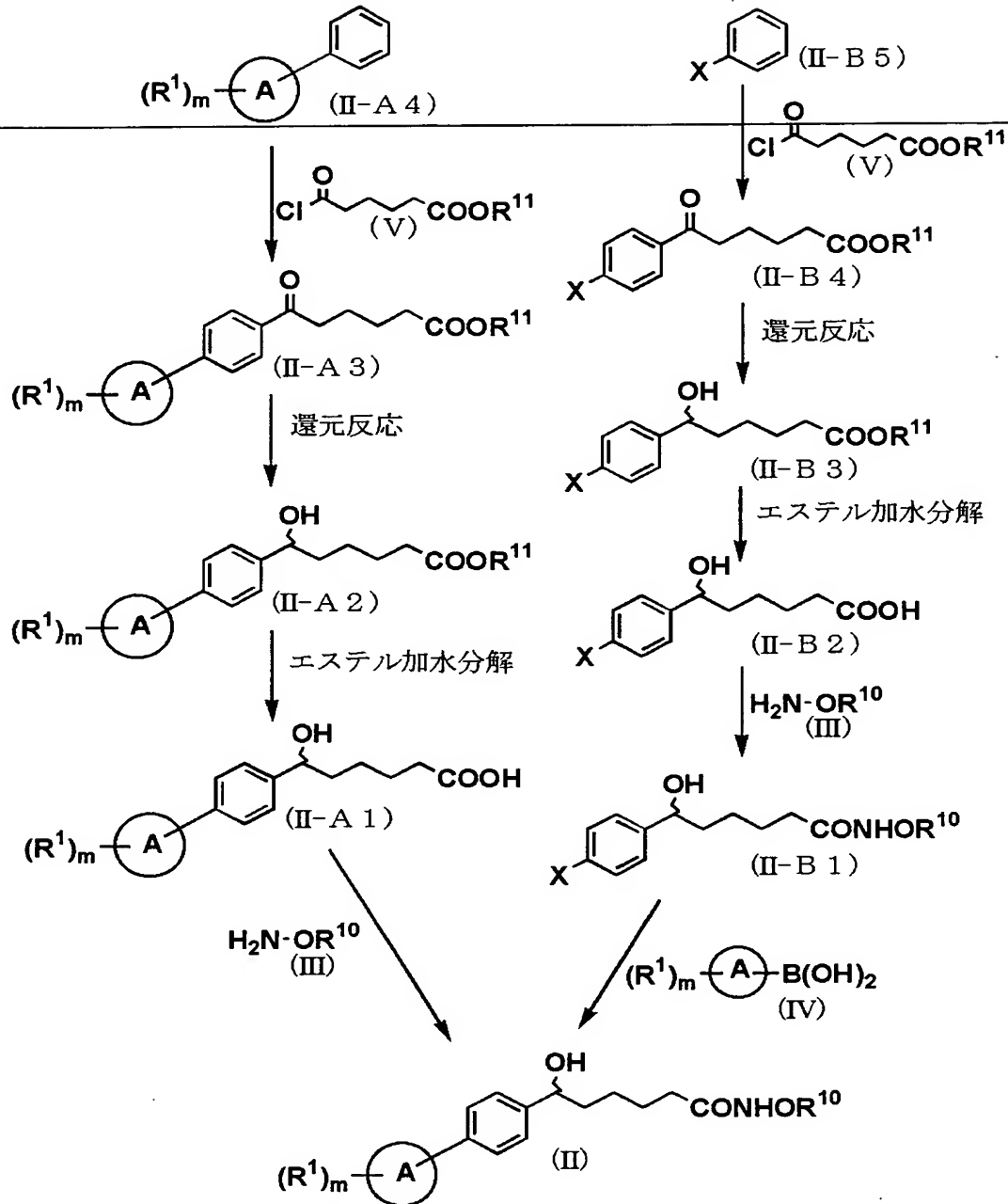
R¹¹ は C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

R¹、R¹⁰、環 A、m は前記と同じ意味を表わす。

【0038】

【化10】

反応工程式1



【0039】

前記反応工程式中、各反応はそれぞれ公知の方法によって行なわれる。また、前記反応工程式において、出発物質として用いる一般式 (II-A 4)、一般式 (II-B 5)、一般式 (III)、一般式 (IV) および一般式 (V) で示される化合

物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

【0040】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0041】

本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体が公知であるか、または公知の方法によって製造することができる。

【0042】

【薬理活性】

一般式 (I) で示される本発明化合物が IL-6 産生阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

【0043】

(1) A549細胞からの IL-6 産生に対する阻害活性測定

【実験方法】

1.5×10^4 個のヒト肺上皮由来細胞株 A549 細胞を $100 \mu\text{l}$ の 0.5% ウシ胎児血清 (以下、FBS と略記する。) 添加ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) に懸濁し、96 ウェルマイクロプレート中で一昼夜の培養後、ジメチルホルムアミド (DMSO) に溶解した種々の濃度の被検化合物 $20 \mu\text{l}$ および無血清 DMEM に溶解した 12.5 ng/ml の濃度の腫瘍壊死因子- α (TNF- α (Genzyme 社、カタログ番号 TNF-H)) $80 \mu\text{l}$ を添加した。24 時間の培養後、 $100 \mu\text{l}$ の培養上清を回収し、産生した IL-6 量を酵素結合免疫ソルベントアッセイ (ELISA) 法 (R&D Systems 社、カタログ番号 D6050) にて測定し、被検化合物の阻害活性を算出し、50% 産生阻害濃度 (IC_{50}) を求めた。その結果、実施例 1 化合物の IC_{50} は $0.052 \mu\text{M}$ であった。

【0044】

(2) ヒト滑膜細胞からの IL-6 産生に対する阻害活性測定

【実験方法】

3.0×10^3 個のリウマチ患者の滑膜細胞を $200 \mu\text{l}$ の 10% ウシ胎児血清添加 DMEM に懸濁し、96 ウェルマイクロプレート中で一昼夜の培養後、さらに無血清 DMEM で約 5 時間培養した。その後、DMSO に溶解した種々の濃度の被検化合物 $20 \mu\text{l}$ および 2.5% ウシ胎児血清添加 DMEM に溶解した 5 ng/ml の濃度のインターロイキン- 1β (IL- 1β (Genzyme 社、カタログ番号 80-3688-01)) $80 \mu\text{l}$ を添加した。24 時間の培養後、 $100 \mu\text{l}$ の培養上清を回収し、産生した IL-6 量を ELISA 法 (R&D Systems 社、カタログ番号 D6050) にて測定し、被検化合物の阻害活性を算出し、50% 産生阻害濃度 (IC_{50}) を求めた。その結果、実施例 1 化合物の IC_{50} は $0.041 \mu\text{M}$ であった。

【0045】

【毒性】

本発明で用いる一般式 (I) で示される化合物およびそれらの非毒性塩の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

【0046】

【医薬品への適用】

本発明で用いる一般式 (I) で示される化合物は、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、IL-6 産生を阻害することで、例えば各種炎症性疾患、敗血症、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、骨粗鬆症、悪液質、乾癬、腎炎、腎細胞癌、カポジ肉腫、慢性関節リウマチ、高ガンマグロブリン血症、キャッスルマン病、心房粘液腫、糖尿病、自己免疫疾患、肝炎、大腸炎、移植片対宿主病、感染症、子宮内膜症の予防および／または治療に有用である。

【0047】

一般式 (I) で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なる

が、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある

【0048】

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

【0049】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していても

よい。

【0050】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0051】

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【0052】

【参考例および実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示して

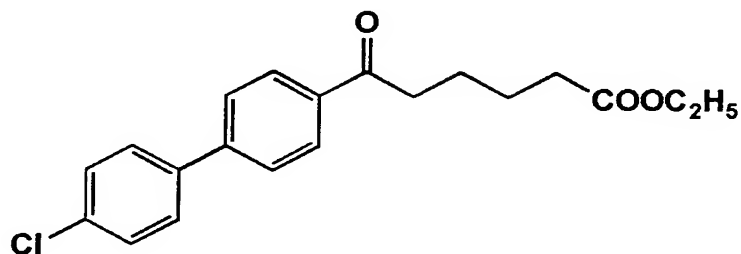
いる。

【0053】

参考例 1

エチル 6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-オキソヘキサノエート

【化 11】



アジピン酸モノエチルエステル (34.8 g) に、塩化チオニル (72 ml) を加えた。反応混合物を 100℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、アジピン酸クロライドモノエチルエステルを得た。塩化アルミニウム (53.3 g) のジクロロメタン (500 ml) 懸濁液に、5℃ で 4-クロロビフェニル (37.7 g) を加えた。反応混合物を 15 分間攪拌した後、5℃ でアジピン酸クロライドモノエチルエステルのジクロロメタン (200 ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルで再結晶化し、乾燥し、下記の物性値を有する標題化合物 (53.8 g) を得た。

TLC : R_f 0.60 (クロロホルム) 、

NMR (CDCl₃) : δ 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.03 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.38 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.95-1.60 (m, 4H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H)。

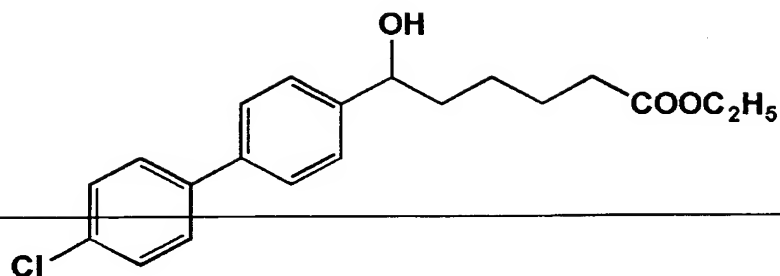
【0054】

参考例 2

エチル 6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキ

サノエート

【化 1 2】



参考例 1 で製造した化合物 (10.02 g) のジクロロメタン (300 ml) とメタノール (100 ml) の混合溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (5.4 g) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、下記の物性値を有する標題化合物 (10.03 g) を得た。

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム) 、

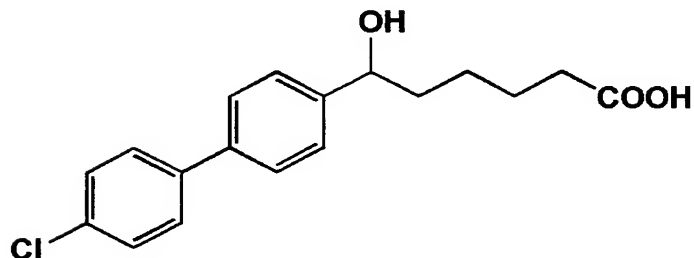
NMR (CDCl₃) : δ 7.65-7.34 (m, 8H), 4.73 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.11 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.03 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.90-1.30 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0055】

参考例 3

6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサン酸

【化 1 3】



参考例 2 で製造した化合物 (10.03 g) のエタノール (100 ml) 溶液に、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた。反応混合物を 60℃で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出

物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をイソプロピルアルコールで再結晶化し、乾燥し、下記の物性値を有する標題化合物 (9.12 g) を得た。

TLC: R_f 0.52 (クロロホルム: テトラヒドロフラン: 酢酸 = 10 : 4 : 1)

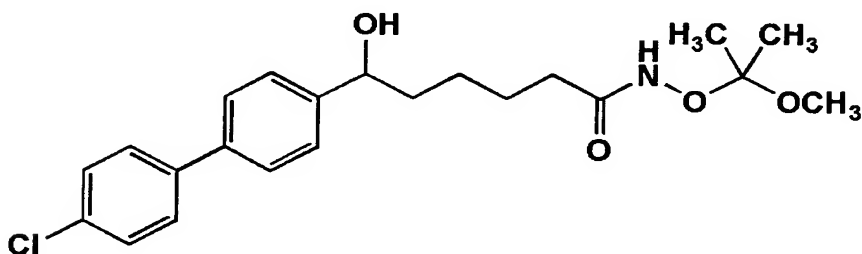
NMR (d₆-DMSO) : δ 11.80 (brs, 1H), 7.68 (d, J=8Hz, 2H), 7.61 (d, J=8Hz, 2H), 7.49 (d, J=8Hz, 2H), 7.40 (d, J=8Hz, 2H), 5.16 (brs, 1H), 4.65-4.40 (m, 1H), 2.18 (t, J=7Hz, 2H), 1.80-1.05 (m, 6H)。

【0056】

参考例 4

N-(1-メトキシ-1-メチル)エトキシ-6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化14】



参考例 3 で製造した化合物 (7.74 g) のジメチルホルムアミド (150 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (6.99 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (5.58 g)、(1-メトキシ-1-メチルエチル)ヒドロキシアミン (8.0 g)、トリエチルアミン (15.5 ml) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン: トリエチルアミン = 80 : 20 : 1) によって精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (8.1 g) を得た。

TLC : Rf 0.50 (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) 、

NMR (CDCl₃) : δ 7.73 (brs, 1H), 7.60-7.35 (m, 8H), 4.74 (t, J=6Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.50-1.15 (m, 8H), 1.41 (s, 6H)。

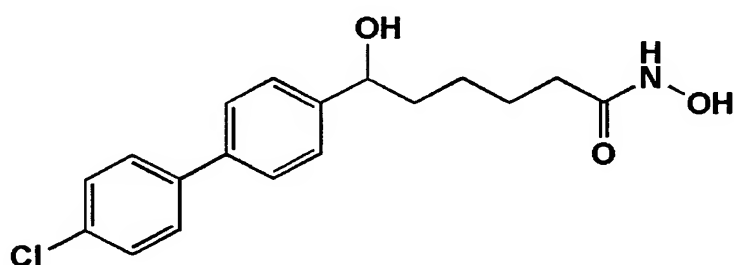
【0057】

実施例 1

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロ

キシヘキサナムド

【化 15】



参考例 4 で製造した化合物 (7.27 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、濃塩酸 (2.0 ml) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、エタノールを加えて共沸した。得られた残渣に、酢酸エチルを加えて、析出した結晶をろ過し、乾燥し、下記の物性値を有する本発明化合物 (5.55 g) を得た。

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1) 、

NMR (d₆-DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.15 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 1.93 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.40-1.10 (m, 2H)。

【0058】

実施例 1 (1) ~ 1 (5)

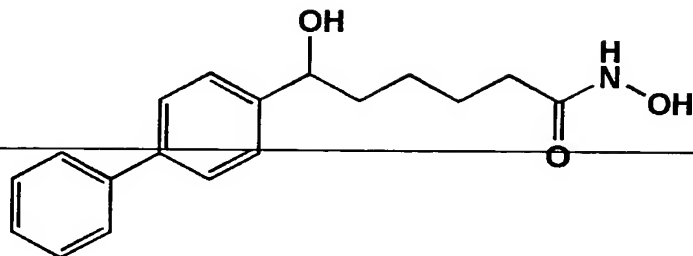
4-クロロビフェニルの代わりに、相当するベンゼン誘導体を用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 実施例 1 と同様の操作をし、以下に示す本発明化合物を得た。

【0059】

実施例 1 (1)

N-ヒドロキシ-6-(4-ビフェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 16】



TLC : Rf 0.42 (酢酸エチル : メタノール = 39 : 1) 、

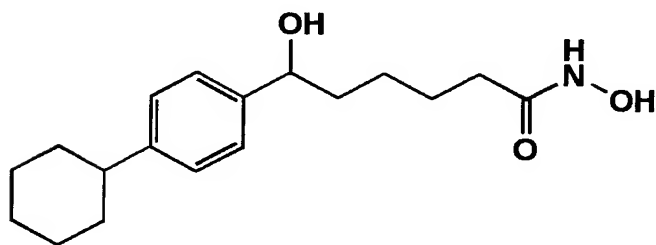
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (brs, 1H), 8.64 (brs, 1H), 7.66-7.58 (m, 4H), 7.47-7.30 (m, 5H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 1.91 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.64-1.44 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 2H)。

【0060】

実施例 1 (2)

N-ヒドロキシ-6-(4-シクロヘキシルフェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 17】



TLC : Rf 0.32 (酢酸エチル) 、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.19 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.98 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 1.89 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.81-1.12 (m, 16H)。

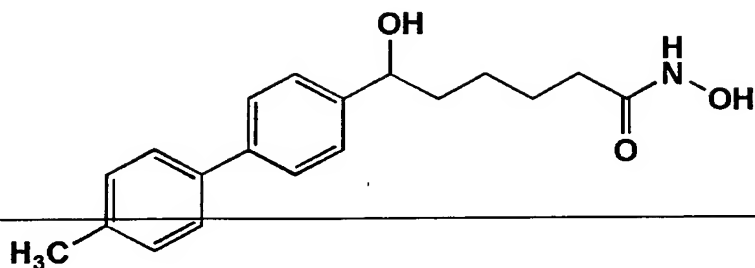
【0061】

実施例 1 (3)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-メチルフェニル)フェニル)-6-ヒドロ

キシヘキサンアミド

【化 18】



TLC : Rf 0.43 (酢酸エチル)、

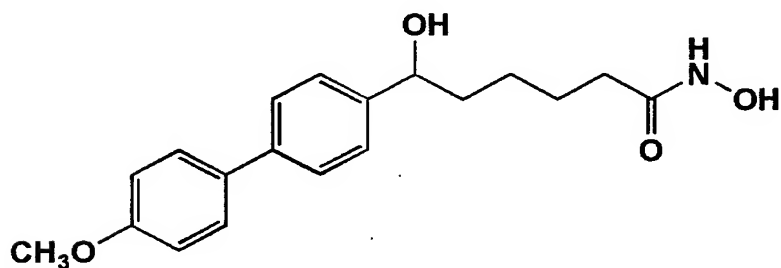
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (brs, 1H), 8.62 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.11 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.63-1.16 (m, 6H)。

【0062】

実施例 1 (4)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-メトキシフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 19】



TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、

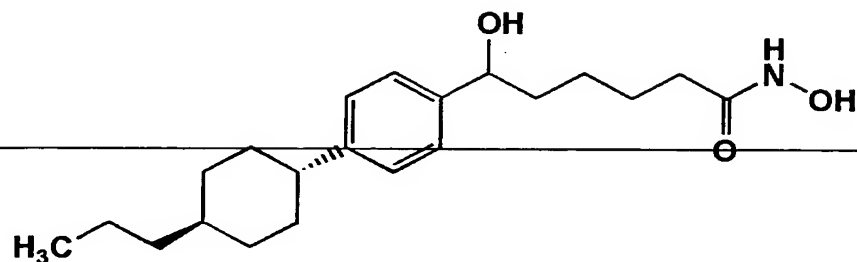
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (brs, 1H), 8.63 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.53 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 5.10 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.91 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.66-1.15 (m, 6H)。

【0063】

実施例 1 (5)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-プロピルシクロヘキシル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサノアミド

【化20】



TLC: R_f 0.16 (酢酸エチル)、

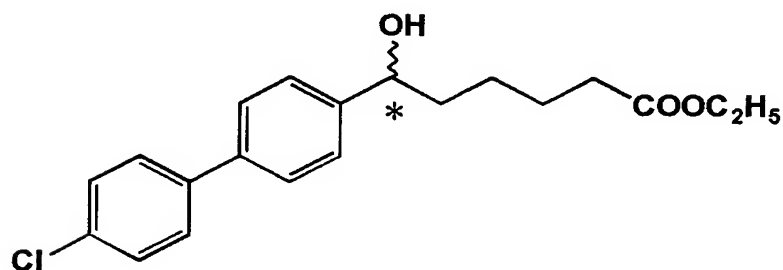
NMR (d₆-DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.98 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.00-0.90 (m, 21H), 0.88 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0064】

参考例5

エチル (R) または (S) - 6 - (4 - (4 - クロロフェニル) フェニル) - 6 - ヒドロキシヘキサノエート

【化21】



(式中、*はR体またはS体であることを表わす。R体およびS体のいずれであるかは現在のところ決定されていないが、参考例6の化合物とは逆の配置を表わす。)

参考例1で製造した化合物(17.2g)のテトラヒドロフラン(1500ml)溶液に、室温で1.0M (S) - 2 - メチルーオキサザボロリジンのトルエン溶液(5ml)を加えた。反応混合物を-15℃に冷却し、2.0M ボラン・ジメチルスルフィド錯体のテトラヒドロフラン溶液(21.3ml)を加えた。反応混合物を室温

で3時間撹拌した。反応混合物にメタノールを加え、一晚撹拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）によって精製し、下記の物性値を有する標題化合物（17 g、94.2% e.e.、HPLC）を得た。

TLC：Rf 0.25（クロロホルム）、

HPLC：13.7分（保持時間）、

カラム：DAICEL CHIRAL CEL AD-RH, 4.6×150 mm；

溶離液：アセトニトリル：水＝75：25；

UV：260 nm；

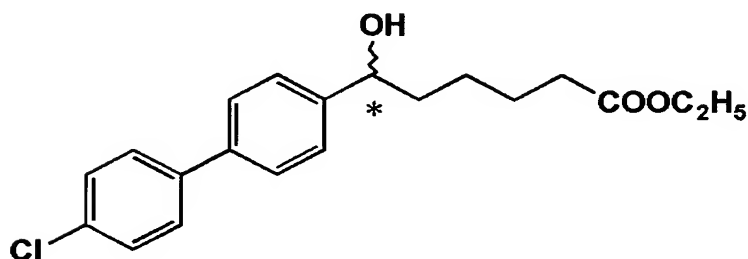
流速：1.0 ml / 分。

【0065】

参考例 6

エチル (R) または (S) - 6 - (4 - (4 - クロロフェニル) フェニル) - 6 - ヒドロキシヘキサノエート

【化 22】



（式中、*はR体またはS体であることを表わす。R体およびS体のいずれであるかは現在のところ決定されていないが、参考例5の化合物とは逆の配置を表わす。）

1.0M (S) - 2 - メチルーオキサザボロリジンのトルエン溶液の代わりに、1.0M (R) - 2 - メチルーオキサザボロリジンのトルエン溶液を用いて、参考例5と同様の操作をし、下記の物性値を有する標題化合物（91% e.e.、HPLC）を得た。

TLC：Rf 0.25（クロロホルム）、

HPLC : 9.8分 (保持時間)、

カラム : DAICEL CHIRAL CEL AD-RH, 4.6×150 mm ;

溶離液 : アセトニトリル : 水 = 75 : 25 ;

UV : 260 nm ;

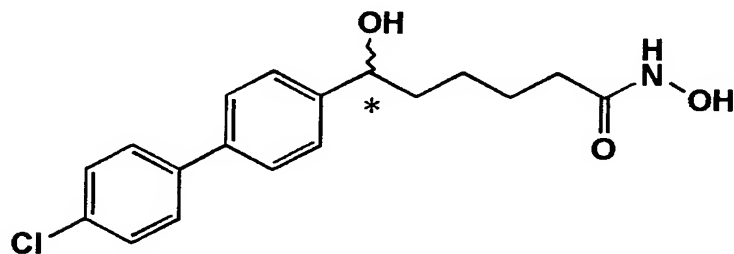
流速 : 1.0 ml / 分。

【0066】

実施例 2

(R) または (S) - (+) - N-ヒドロキシ-6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 23】



(式中、*はR体またはS体であることを表わす。R体およびS体のいずれであるかは現在のところ決定されていないが、実施例 2 (1) の化合物とは逆の配置を表わす。)

参考例 2 で製造した化合物の代わりに、参考例 5 で製造した化合物を用いて、参考例 3 → 参考例 4 → 実施例 1 と同様の操作をし、下記の物性値を有する本発明化合物 (98.7% e.e., HPLC) を得た。

TLC : R_f 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)、

[α]_D : +9.27 (c 0.280、メタノール)、

HPLC : 16.8分 (保持時間)、

カラム : DAICEL CHIRAL CEL AD-RH, 4.6×150 mm ;

溶離液 : アセトニトリル : 水 = 35 : 65 ;

UV : 260 nm ;

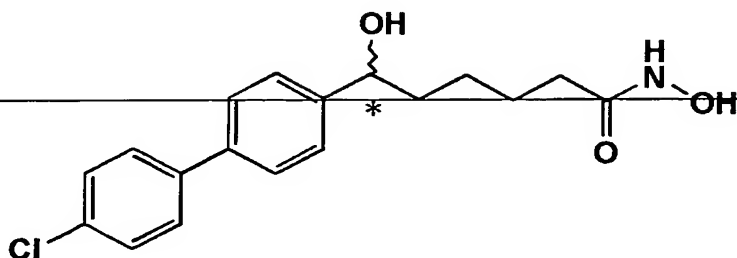
流速 : 1.0 ml / 分。

【0067】

実施例 2 (1)

(R) または (S) - (-) - N - ヒドロキシ - 6 - (4 - (4 - クロロフェニル) フェニル) - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド

【化 2 4】



(式中、*はR体またはS体であることを表わす。R体およびS体のいずれであるかは現在のところ決定されていないが、実施例 2 の化合物とは逆の配置を表わす。)

参考例 5 で製造した化合物の代わりに、参考例 6 で製造した化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作をし、下記の物性値を有する本発明化合物 (>98% e.e., HPLC) を得た。

TLC : R_f 0.21 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 1 : 1)、

[α]_D : -9.60 (c 0.265、メタノール)、

HPLC : 11.6分 (保持時間)、

カラム : DAICEL CHIRAL CEL AD-RH, 4.6×150 mm ;

溶離液 : アセトニトリル : 水 = 35 : 65 ;

UV : 260 nm ;

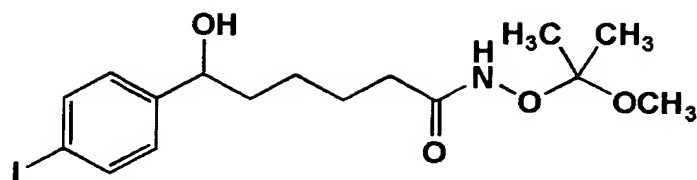
流速 : 1.0 ml / 分。

【0068】

参考例 7

N - (1 - メトキシ - 1 - メチル) エトキシ - 6 - (4 - ヨードフェニル) - 6 - ヒドロキシヘキサンアミド

【化 25】



4-クロロビフェニルの代わりに、ヨードベンゼンを用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 と同様の操作をし、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.40 (酢酸エチル)、

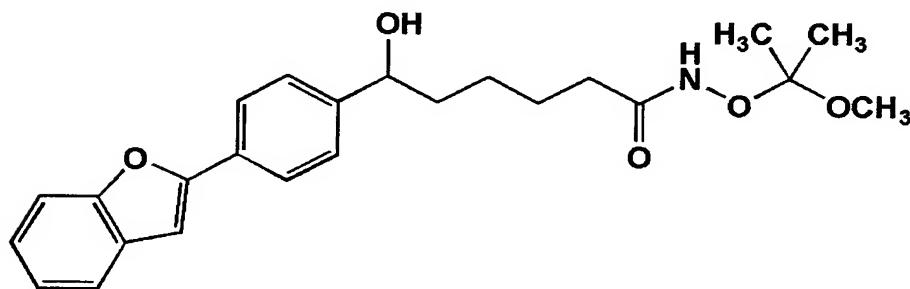
NMR (CDCl₃) : δ 7.69-7.63 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.64 (t, J=6.2Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.42-1.21 (m, 8H), 1.41 (s, 6H)。

【0069】

参考例 8

N-(1-メトキシ-1-メチル)エトキシ-6-(4-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 26】



参考例 7 で製造した化合物 (440 mg) のジメチルホルムアミド (10 ml) に、リン酸三カリウム (333 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (120 mg)、ベンゾフラン-2-ボロン酸 (400 mg) を加えた。反応混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 → 7 : 3 → 1 : 0) によって精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (178 mg) を得た。

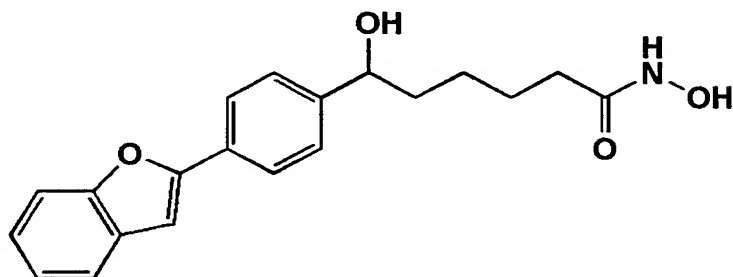
TLC : Rf 0.39 (酢酸エチル)。

【0070】

実施例 3

N-ヒドロキシ-6-(4-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 27】



参考例 4 で製造した化合物の代わりに、参考例 8 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作をし、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.42 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 4.58-4.51 (m, 1H), 1.90 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.62-1.14 (m, 6H)。

【0071】

実施例 3 (1) ~ 3 (18)

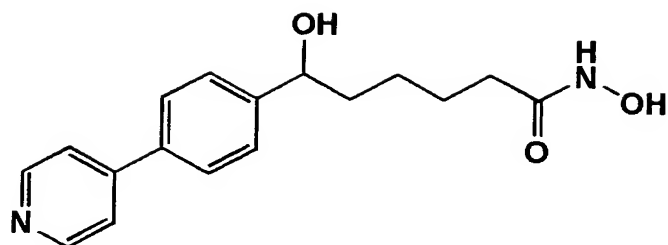
ベンゾフラン-2-ボロン酸の代わりに、相当するボロン酸を用いて、参考例 8 → 実施例 3 と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。

【0072】

実施例 3 (1)

N-ヒドロキシ-6-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 28】



TLC: Rf 0.33 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1)、

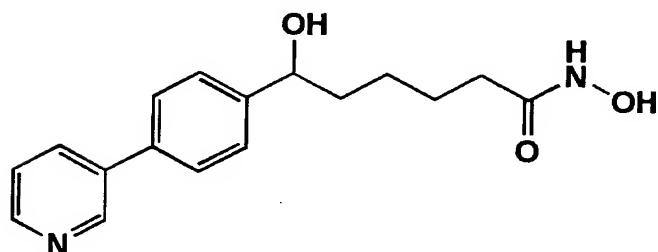
NMR (d_6 -DMSO): δ 10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.61 (dd, $J=4.8$ Hz, 1.5 Hz, 2H), 7.74 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.68 (dd, $J=4.8$ Hz, 1.5Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 1.91 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.64-1.14 (m, 6H)。

【0073】

実施例 3 (2)

N-ヒドロキシ-6-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 29】



TLC: Rf 0.34 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90:10:1)、

NMR (d_6 -DMSO): δ 10.29 (s, 1H), 8.86 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (dd, $J=4.8$ Hz, 1.8Hz, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.17 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 1.90 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.63-1.18 (m, 6H)。

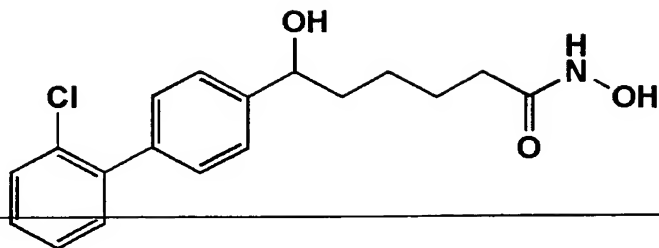
【0074】

実施例 3 (3)

N-ヒドロキシ-6-(4-(2-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロ

キシヘキサンアミド

【化 30】



TLC : Rf 0.25 (酢酸エチル)、

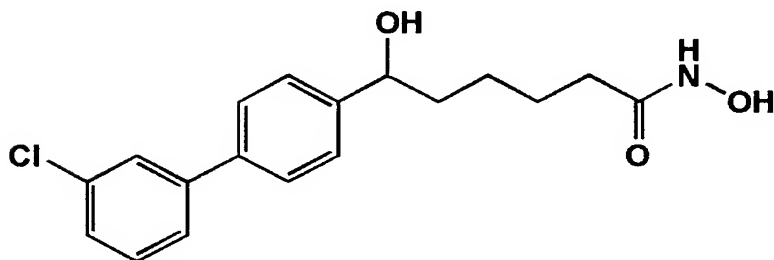
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 7H), 5.16 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 1.91 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.65-1.20 (m, 6H)。

【0075】

実施例 3 (4)

N-ヒドロキシ-6-(4-(3-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 31】



TLC : Rf 0.23 (酢酸エチル)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.68 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.46 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 3H), 5.16 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 1.90 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.63-1.20 (m, 6H)。

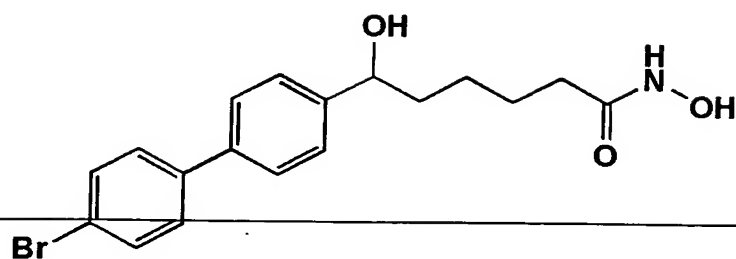
【0076】

実施例 3 (5)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-ブロモフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

キシヘキサンアミド

【化 3 2】



TLC : Rf 0.35 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) 、

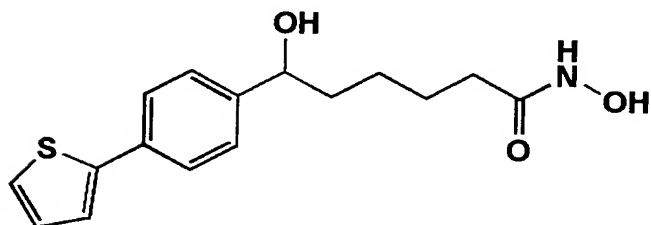
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 6H), 7.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.15 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.54 (m, 1H), 1.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.70-1.20 (m, 6H)。

【0077】

実施例 3 (6)

N-ヒドロキシ-6-(4-(チオフエン-2-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 3 3】



TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル) 、

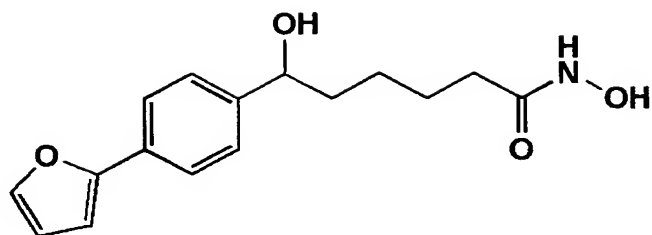
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.57 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.49 (dd, $J=5.1\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=3.6\text{Hz}$, 1.2Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.10 (dd, $J=5.1\text{Hz}$, 3.6Hz, 1H), 5.13 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 1.89 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.60-1.15 (m, 6H)。

【0078】

実施例 3 (7)

N-ヒドロキシ-6-(4-(フラン-2-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 34】



TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル)

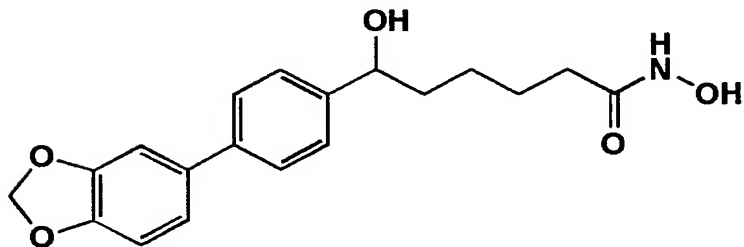
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (brs, 1H), 8.65 (brs, 1H), 7.70 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=3.6$ Hz, 2.1Hz, 1H), 5.13 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 1.89 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.60-1.12 (m, 6H)。

【0079】

実施例 3 (8)

N-ヒドロキシ-6-(4-(1,3-ジオキシ-2,3-ジヒドロインデン-5-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 35】



TLC: Rf 0.22 (酢酸エチル)

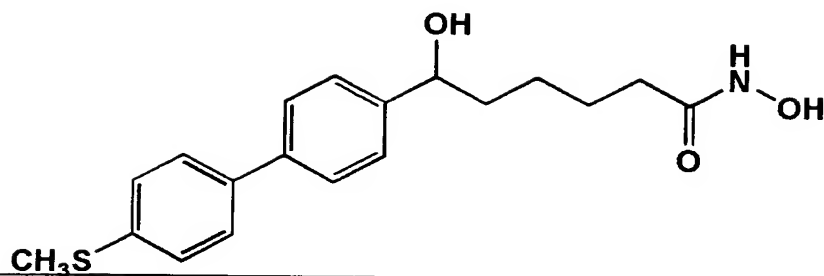
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.51 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=8.1$ Hz, 1.8Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.10 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 1.90 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.60-1.12 (m, 6H)。

【0080】

実施例 3 (9)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-メチルチオフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 36】



TLC : Rf 0.27 (酢酸エチル) 、

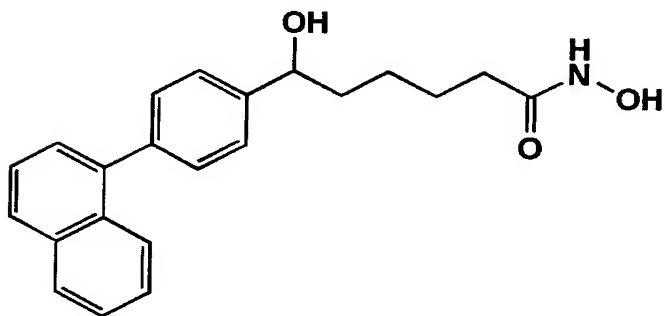
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.12 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.90 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.62-1.16 (m, 6H)。

【0081】

実施例 3 (10)

N-ヒドロキシ-6-(4-(ナフタレン-1-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサナムド

【化 37】



TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル) 、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.58-7.39 (m, 8H), 5.19 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 1.94 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.68-1.23 (m, 6H)。

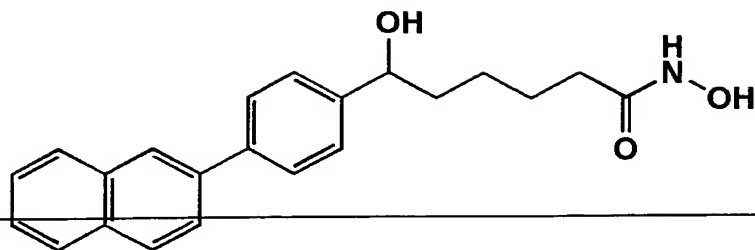
【0082】

実施例 3 (11)

N-ヒドロキシ-6-(4-(ナフタレン-2-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサナムド

ロキシヘキサンアミド

【化 38】



TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル)、

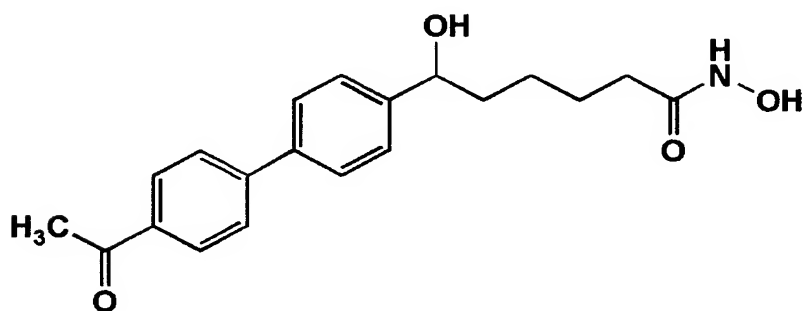
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.90 (m, 3H), 7.83 (dd, $J=8.1\text{Hz}$, 1.5Hz , 1H), 7.75 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.43 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 5.16 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 1.91 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.66-1.20 (m, 6H)。

【0083】

実施例 3 (12)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-(4-アセチルフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 39】



TLC: Rf 0.19 (クロロホルム: メタノール: トリエチルアミン = 8 : 1 : 1) 、

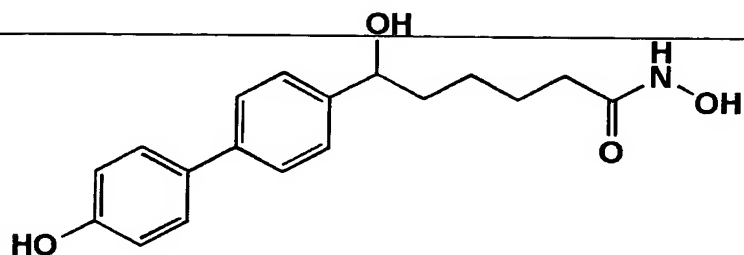
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.82 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.18 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.56 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.92 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.70-1.42 (m, 4H), 1.42-1.18 (m, 2H)。

【0084】

実施例 3 (13)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-ヒドロキシフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 40】



TLC: Rf 0.23 (酢酸エチル)、

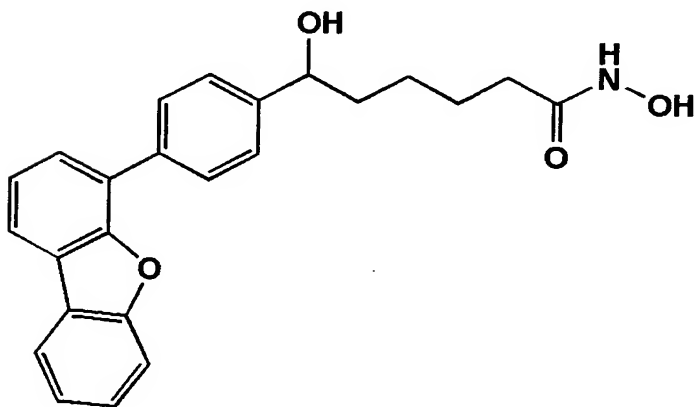
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.28 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.07 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 1.90 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.62-1.17 (m, 6H)。

【0085】

実施例 3 (14)

N-ヒドロキシ-6-(4-(ジベンゾフラン-4-イル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 41】



TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.2Hz, 1H),

8.13 (dd, $J=7.5\text{Hz}$, 1.2Hz , 1H), 7.84 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.73 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=7.5\text{Hz}$, 1.2Hz , 1H), 7.56-7.39 (m, 5H), 5.19 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 1.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.66-1.21 (m, 6H)。

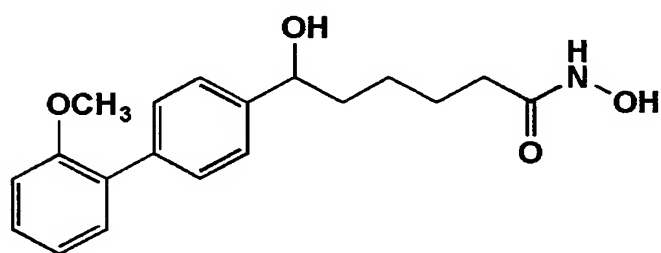
【0086】

実施例 3 (15)

N-ヒドロキシ-6-(4-(2-メトキシフェニル)フェニル)-6-ヒド

ロキシヘキサンアミド

【化 4 2】



TLC: R_f 0.20 (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=8:1:1) 、

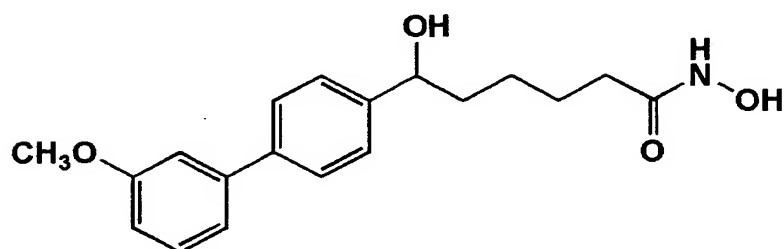
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.11 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.68-1.15 (m, 6H)。

【0087】

実施例 3 (16)

N-ヒドロキシ-6-(4-(3-メトキシフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 4 3】



TLC: Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール: トリエチルアミン = 8 : 1 : 1)
)、

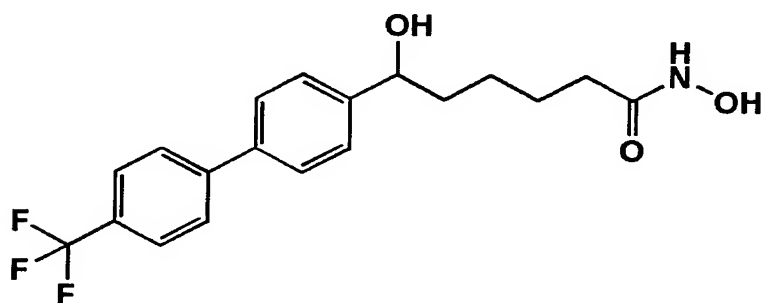
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.1Hz, 2H),
 7.38 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.36 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.95-6
 .87 (m, 1H), 5.14 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.92 (t,
 J=7.2Hz, 2H), 1.70-1.15 (m, 6H)。

【0088】

実施例 3 (17)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-トリフルオロメチルフェニル)フェニル)
 -6-ヒドロキシヘキサンアミド

【化 4 4】



TLC: Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール: トリエチルアミン = 8 : 1 : 1)
)、

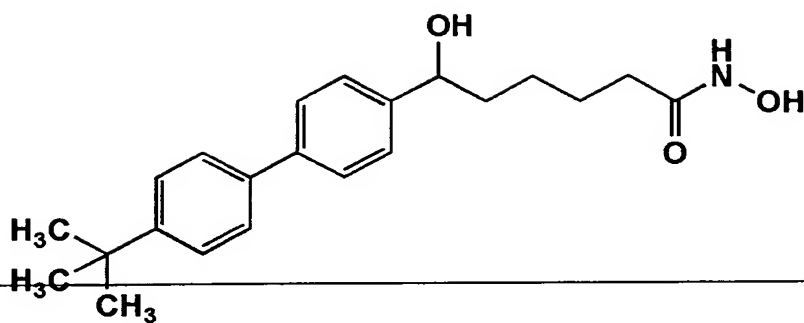
NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.7Hz, 2H),
 7.80 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.
 20 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 1.93 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.70-1.15 (m,
 6H)。

【0089】

実施例 3 (18)

N-ヒドロキシ-6-(4-(4-tert-ブチルフェニル)フェニル)-6-ヒ
 ドロキシヘキサンアミド

【化 4 5】



TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 8 : 1 : 1)
)、

NMR (d_6 -DMSO) : δ 10.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 4H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.13 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 1.92 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.65-1.20 (m, 6H), 1.31 (s, 9H)。

【0090】

【製剤例】

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・ N-ヒドロキシ-6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド 5.0 g
・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 0.2 g
・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1 g
・ 微結晶セルロース 4.7 g

【0091】

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

・ N-ヒドロキシ-6-(4-(4-クロロフェニル)フェニル)-6-ヒドロキシヘキサンアミド 2.0 g
--	-------------

特平 1 1 - 2 7 0 4 5 9

・ マンニトール

..... 2 0 g

・ 蒸留水

..... 5 0 0 m l

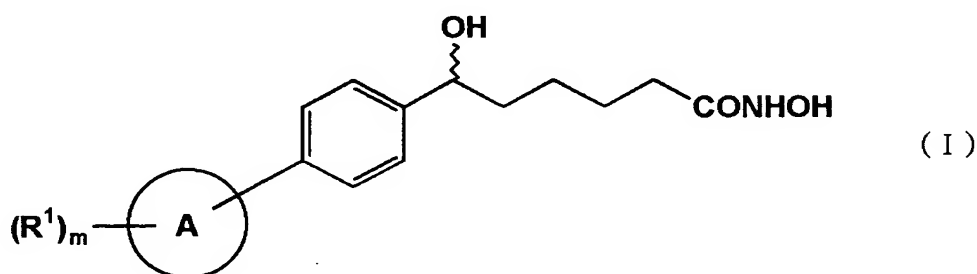
【書類名】

要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I) で示されるヒドロキサム酸誘導体またはそれらの非毒性塩 (式中、 R^1 はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 OR^2 、 SR^2 、 NR^3R^4 、 COR^5 、ケト、 $Cyc1$ 、置換されたアルキル； m は 0、1～5；環 A は単環、二環、三環式炭素環、単環、二環、三環式ヘテロ環)

【化 1】



【効果】 一般式 (I) で示されるヒドロキサム酸誘導体は各種炎症性疾患、敗血症、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、骨粗鬆症、悪液質、乾癬、腎炎、腎細胞癌、カボジ肉腫、慢性関節リウマチ、高ガンマグロブリン血症、キャッスルマン病、心房内粘液腫、糖尿病、自己免疫疾患、肝炎、大腸炎、移植片対宿主病、感染症、子宮内膜症の予防および／または治療剤として有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成 11 年 特許願 第 270459 号
受付番号	59900929207
書類名	特許願
担当官	市川 勉 7644
作成日	平成 11 年 9 月 30 日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100081086

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口
第 2 ビル 7 階 大家特許事務所

【氏名又は名称】 大家 邦久

【代理人】

【識別番号】 100088719

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口
第 2 ビル 7 階 大家特許事務所

【氏名又は名称】 千葉 博史

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日	1990年 9月 2日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
氏 名	小野薬品工業株式会社